

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

THÈSE

N° 266

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

José LAPCHIN

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 29 Septembre 1936, à VALENCIENNES (Nord)

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS DES BESOINS EN FER

ET DU METABOLISME FERRIQUE

CHEZ LE NOUVEAU-NÉ ET LE PRÉMATURÉ

Président : Monsieur JULIEN-MARIE (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir-Delavigne

PARIS-VI°

1963

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1963

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

José LAPCHIN

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 29 Septembre 1936 à VALENCIENNES
(Nord)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

A PROPOS DES
BESOINS EN FER ET DU METABOLISME FERRIQUE
CHEZ LE NOUVEAU-NE ET LE PREMATURE

-:-

Président : Monsieur JULIEN MARIE (Professeur)

-:-

D. P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1963



Digitized by the Internet Archive
in 2026

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), DEBRE (R), FEY (B), GALLIARD (H), GASTINEL (P), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LAVIER (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONOD (R), MOUQUIN (M), MOREAU (R), MOULONGUET (P), OLIVIER (E), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D), PIEDELIEVRE (R), QUENU (J), RICHEL (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L), VERNE (J)

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR CORDIER (G)
2e ASSESSEUR CASTAIGNE

I - PROFESSEURS

1°- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.F) { SCHAPIRA (G)
Biologie appliquée à l'Educa- tion physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P)
Histologie	GIROUD (A)
Hygiène et médecine préventive	N
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	DEROBERT (L)
Microbiologie (Bactér. et vir.)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	BRUMPT
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J)
Pathologie exotique	N....
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P)

MM.

Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et thérapeutique générale	BOUDIN (G)
Pharmacologie	CHEYMOL (J)
Physiologie	{ BINET (L)
	{ BARGETON (D)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F)
Physique médicale	{ DOGNON (A)
	{ DJOURNO (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale et chi- rurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M)

b) Professeurs à titre personnel:

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P)
	{ POLONOVSKI (J)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G)
Pharmacologie	LEVY (Melle J)
Physiologie	PARROT (J)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique chirur- gicale (Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	N...
(Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L)
(Cochin	LEGER (L)
Cliniques chi- (Hôtel-Dieu	PATEL (J)
rurgicales (Pitié	CORDIER (C)
(Saint-Antoine	GOSSET (J)
(Salpêtrière	SICARD (A)
(Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopé- dique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire (Broussais)	F. de GAUDART d'ALLAINES

Clinique de Chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P)
(Boucicaut)	LENEGRE (J)
(Broussais)	SOULIE (P)
(Cochin)	JUSTIN-BESANÇON (L)
Cliniques médi- (Cochin)	BROUET (G)
cales (Hôtel-Dieu)	BARIETY (M)
(Lariboisière)	SEZE (S.de)
(Pitié)	DREYFUS (G)
(Saint-Antoine)	KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R)
Cliniques obs- (Baudelocque)	LACOMME (M)
tétricales (Foch (Suresnes))	MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G)

MM.

Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P)
Séméiologie médicale	DOMART (A)
Séméiologie et clinique chirurgicale	POILLEUX (F)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	(BOUR (H)
	(LHERMITTE (F)
	(PEQUIGNOT (H)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCE-AGREGES

MM.

Anatomie	(CABROL (C)
	(COUINAUD (C)
	(GILLOT (C)
	(OLIVIER (G)
Anatomie pathologique	(GAUTHIER-VILLARS
	pr.s. ch.
	(ABELANET (R)
	(BUSSER (F)

	MM.
Anatomie pathologique	{ CHOMETTE (G) GUYGOU (Ch)m.conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L) PAILLAS (J)
Anesthésiologie	{ KERN (E.) VOURC'H (G) BARBIER (P) CHRISTOL (D) Le MINOR (L) TOURNIER (P)
Bactériologie	{ BAULIEU (Et)m.conf. BOURILLON (R) CARTIER (P) DREYFUS (J.Cl.) GONNARD (P) KRUEH (J) JEROME (H)
Biochimie médicale	{ PLAS -(F)
Biologie appliquée à l'Educa- tion Physique et aux Sports)	{ BOIRON (M) DENOIX (P) MATHE (G) SELIGMANN (M) CIVATTE (J) DUPERRAT (B) LEDOUX-LEBARD (G) BESSIS (M) BILSKI-PASQUIER (G) DAUSSET (J) DUHAMEL (G) COUJARD (R)pr.s.ch. MAROIS (M) RACADOT (J) BESANÇON (F) CORNET (A) BOYER (J)pr.s.ch. BLANCHER (G) CORRE-HURST (Mme L) SAPIN-JALOUSTRE (H) BASTIN (R) DUPONT (V)
Carcinologie	
Dermato-Syphiligraphie	
Electro-Radiologie	
Hématologie	
Histologie	
Hydrologie	
Hygiène	
Maladies infectieuses	

Médecine légale	(FOURNIER (E) GUENIOT (M) HADENGUE (A) ALBAHARY (C) PERTUISET (B)
Médecine du travail	(GRANJON (A) HERVET (E) Le LORIER (G) LEVY (J) MORIN (P) MUSSET (R) ROBEY (M) SENEZE (J) SUREAU (C) THOYER-ROZAT (J)
Obstétrique	(BREGEAT (F) DUBOIS (A) SARAUX (E)
Ophtalmologie	(JUDET (R) MEARY (R) POSTEL (M) RAMADIER (J)
Orthopédie	(DEBAIN (J) PIALOUX (P)
Oto-rhino-laryngologie	(GOLVAN (Y) LAPIERRE (J) BARCAT (J) BINET (J.P) CAUCHOIX (J) CERBONNET (G) CHATELIN (C.L) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J) FLABEAU (F) GARBAY (M) GARNIER (H) GAUDART-d'ALLAINES (Cl.de) GERMAIN (A) LATASTE (J) LEVEQUE (B) LOYGUE (J) MERCADIER (M)
Parasitologie	
Pathologie chirurgicale	

MM.

Pathologie chirurgicale....	(NATALI (J)
	(PELLERIN (D)
	(PERROTIN (J)
	(ROBERT (H)
	(THOMERET (G)
Pathologie exotique	(SCHNEIDER (J)
	(BENHAMOU (J.P.)
	(BERTHAUX (P)
	(BOIVIN (P)
	(CROSNIER (J)
Pathologie expérimentale..	(HARTMANN (L)
	(LOEPER (J)
	(MAURICE (J)
	(MIKOL (Cl)
	(RICHEL (G)
Pathologie médicale	(AUSSANNAIRE (M)
	(BOUVIER (J)
	(BOUVRAIN (Y)
	(BRICAIRE (H)
	(BRISSAUD (H)
	(BROCARD (H)
	(BUGE (A)
	(CATINAT (J)
	(CHRETIEN (J)
	(COBLENTZ (B)
	(CONTAMIN (F)
	(COURY (C)
	(ETIENNE (J.P)
	(FREZAL (J)
	(FRITEL (D)
	(HENNEQUET (A)
	(HIMBERT (J)
	(HOUSSET (E)
	(LAROCHE (Cl)
	(LESOBRE (R)
	(MACREZ (C)
	(MOREAU (L)
	(NICK (J)
	(ROYER (P)
	(TOURNEUR (R)
	(WOLFROMM (R)
Pédiatrie-Puériculture	(LAFOURCADE (J)
	(LEPERCQ (G)
	(MANDE (R)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	(MOZZICONACCI (P)
	(POLONOVSKI (C)
	(ROSSIER (A)
	(VIALATTE (J)
Pharmacologie	(BOISSIER (J)
	(LECHAT (P)
	(BARRES (G)
	(DEJOURS (P)
Physiologie	(DURAND (J)
	(GIRARD m.conf.
	(HUGELIN (A)
	(SCHERRER (J)
	(CHANTEUR (J)
	(GOUGEROT (L)m.conf.
	(pr.s.ch.
Physique médicale	(GREMY (F.)m.conf.
	(MILHAUD (G)
	(PELJERIN (P)
	(ROUCAYROL (J.Cl)
	(TUBIANA (M)m.conf.
	(KREIS (B)
Pneumo-phtisiologie	(MEYER (A)
	(RENAULT (P)
Psychiatrie	(PICHOT (P)
	(DENIKER (P)
Psychiatrie infantile	(DUCHE (D)
	(FLAVIGNY (H)
	(LAPRESLE (J)
Rhumatologie	(DELBARRE (F)
	(CERNEA (P)
Stomatologie	(CHAPUT(Mme A)m.c.agr.
	(GRELLET (M)
	(CHASSAGNE (P)
Thérapeutique	(LAMOTTE (M)
	(MARCHE (J)
	(AUVERT (J)
Urologie	(MOULONGUET (A)
	(QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES
DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

Anatomie	MM.
	DEBEYRE (J)

MM.

Clinique chirurgicale	{ ABOULKER (P)
	{ AMELINE (A)pr.s.ch.
	{ VERNE (J.M)
Clinique médicale	{ PERRAULT (M)
	{ RAMBERT (P)
	{ THIEFFRY (S)
Clinique obstétricale	{ GRASSET (J)
	{ MAYER (M)
Clinique ophtalmologique	{ DESVIGNES (P)
	{ OFFRET (G)
Clinique oto-rhino-laryngolo- gique	MADURO (R)
Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R)
Clinique psychiatrique	BARUK (H)
Clinique urologique	KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROP (P)pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J)pr.s.ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE { BOLTANSKI (E) SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE { LAUNAY (C)

Secrétaire général de la Faculté	M LENA (J)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G)
Conservateur en Chef de la Bi- bliothèque	} M le Docteur HAHN (A)
Conservateur du Musée d'His- toire de la Médecine	
Conservateur	
	Mlle DUMAITRE (P)
	{ Mmes CONTET (J), FORGET (F)
Bibliothécaires	{ Mlles LAURENT (H), Le NOIR (G)
	{ QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
dissertations qui lui seront présentées, doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle
n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Père,

A ma Mère,

En témoignage de ma reconnaissance
et de ma profonde affection

A tous les Miens,

A tous mes Amis

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur JULIEN-MARIE,

Professeur de Pédiatrie Sociale à la
Faculté de Médecine de Paris,
Officier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette
thèse.

En hommage de respectueuse
reconnaissance.

A tous mes Maîtres des Hôpitaux de Paris,

Messieurs le Professeur G. MENEGAUX,

In memoriam

le Docteur TANRET,

le Docteur TRICOT,

le Docteur VIGNALOU,

le Professeur LEMAIRE,

le Professeur DEPARIS,

le Docteur KAPLAN,

le Professeur Agrégé CACHIN,

le Professeur JUSTIN-BESANÇON

A PROPOS DES
BESOINS EN FER ET DU METABOLISME FERRIQUE
CHEZ LE NOUVEAU-NE ET LE PREMATURE

-:-:-:-

PLAN

- Introduction
- Métabolisme du fer
- Métabolisme du fer chez le nouveau-né
- Conséquences des troubles du métabolisme du fer chez le nouveau-né
- Conclusions.

INTRODUCTION

-:-

On sait que le fer est un élément important dans l'hémoglobine et la myo-hémoglobine et dans divers systèmes enzymatiques. De très faibles quantités suffisent mais sont indispensables dans la fonction physiologique essentielle de transport de l'oxygène et de la respiration cellulaire.

Cette nécessité en fer passe le plus souvent inaperçue : tout d'abord chez l'adulte qui trouve chaque jour le fer indispensable à la bonne marche de l'organisme dans sa nourriture sans qu'il s'en doute le moins du monde, mais aussi chez le nouveau-né ou le nourrisson qui puisent de plus dans les réserves maternelles qu'ils ont pu accumuler au cours de la grossesse.

Pourtant chez le tout jeune enfant un manque de fer ou un défaut dans son métabolisme se traduit bien plus rapidement que chez l'adulte par des troubles graves dont la principale expression est la bien connue anémie hypochrome du nouveau-né.

En parler une fois de plus n'apporte rien évidemment à la connaissance que nous avons maintenant de cette maladie. De nombreux auteurs éminents ont à peu près tout dit sur elle. Aussi notre thèse ne sera qu'une très modeste revue de quelques notions que nous

avons pu retenir.

Nous essaierons tout d'abord de préciser le cycle du fer dans un organisme d'homme adulte : besoins et métabolisme ; puis de souligner les différences à ce sujet entre adulte et nourrisson. Enfin les différentes répercussions qui entraînent des troubles dans le métabolisme du fer chez le nourrisson, notamment l'anémie hypochrome.

LE METABOLISME DU FER

-:-

La singularité de son métabolisme classe le fer à part des autres métaux. En effet, tandis que la plupart des métaux sont excrétés par différents moyens quand ils se trouvent en quantité excessive dans l'organisme, le fer, bien au contraire, une fois absorbé, n'est presque pas éliminé. Le seul moyen réel d'excrétion est constitué par l'hémorragie. Cette notion, maintenant solidement établie, domine la physiologie, la pathologie et la thérapeutique du métabolisme du fer.

C'est en 1937 que Mc CANCE et WIDDOWIEN mirent en évidence le fait que l'absorption du fer règle son métabolisme, et non son excrétion. Ces auteurs soutiennent la thèse selon laquelle il n'existe aucune excrétion urinaire du fer. Ceci est pratiquement exact si l'on tient compte du fait que l'excrétion urinaire du fer est effectivement extrêmement faible.

Rappelons que le fer constitue un élément capital de l'hémoglobine et de la myohémoglobine, ainsi que de certains systèmes enzymatiques. Son rôle est primordial dans la fonction physiologique essentielle de transport de l'oxygène, ainsi que dans la respiration cellulaire.

Répartition du fer dans l'organisme

Il existe de très nombreux composés biologiques contenant du fer dans l'organisme. En effet, le fer ionisé est très peu abondant et ce sont toujours des protéines qui contiennent du fer. On peut classer ces protéines en 2 groupes : les chromoprotéides à fer héminique, et les protéines à fer non héminique.

A - Les chromoprotéides à fer héminique

Il s'agit là de composés où la partie non protéique est constituée par une porphyrine liée au fer. On distingue :

1) L'hémoglobine, c'est le pigment respiratoire sanguin le plus abondant dans l'organisme. 70 p.cent du fer total environ sont contenus dans l'hémoglobine. Dans l'hème, le fer est à l'état bivalent. L'hémoglobine, nous l'avons vu, assure le rôle de transporteur de l'oxygène.

2) La myoglobine: Il s'agit là de l'hémoglobine musculaire, qui elle, semble intervenir en temps que réservoir d'oxygène. Elle contient 3,8 p.cent du fer total. Le fer y est à l'état bivalent.

L'hémoglobine et la myoglobine exercent une fonction respiratoire par fixation réversible de l'oxygène sur le fer sans changement de valence.

3) Les enzymes

Les enzymes interviennent dans les phénomènes d'oxydoréductions cellulaires indispensables à la respiration des cellules. Ils contiennent 0,20 p.cent du fer total et

se divisent en 2 catégories :

. les cytochromes dont le système joue un rôle essentiel comme catalyseur de la respiration cellulaire ; le système reçoit l'oxygène moléculaire, apporté aux tissus par l'hémoglobine ; il y a oxydation avec passage du fer de l'état bivalent à l'état trivalent.

Plus que des transporteurs d'oxygène, les cytochromes sont des transporteurs d'électrons ; l'oxygène activé s'unit ensuite avec l'hydrogène transporté par les déshydrogénases cellulaires, ce qui entraîne la formation d'eau.

. Les catalases du foie, des globules rouges, et les peroxydases de certains leucocytes, qui libèrent de l'oxygène.

B - Les protéines à fer non hémunique

1) La sidérophylène, encore dénommée transferrine est une Beta-1-globuline qui compte plus ou moins de fer à l'état trivalent. Elle contient 0,07 p. cent du fer total. Elle assure le transport du fer dans le plasma.

2) La ferritine

La ferritine est composée de l'union d'une protéine, dénommée l'apoferritine, avec du fer sous forme d'oxyde ferrique basique. L'excès de ferritine aboutit à la constitution d'hémosidérine, dont la nature chimique reste mal précisée. Ferritine et hémosidérine représentent environ 16 p. cent du fer total. On trouve la ferritine, fer de réserve, surtout dans le foie, la rate, et la moelle osseuse.

Il est un fait qu'il convient de souligner : on trouve également de la ferritine dans le système nerveux : ainsi, dans le cerveau, les régions les plus riches en fer appartiennent aux noyaux extrapyramidaux et à la formation réticulaire. Fait remarquable, les travaux modernes ont insisté sur l'appareil régulateur constitué par ces centres, dont le dérèglement peut entraîner l'apparition d'une asthénie. Il existe également de la ferritine dans le cervelet, la substance grise de la moelle et les ganglions rachidiens.

3) Le fer musculaire non héminique

Il représente 12 p.cent du fer total. Sa nature exacte est encore mal déterminée. Il jouerait un rôle au cours de la contraction musculaire.

4) Les enzymes à fer non héminique

Le type en est les ferro-flavo-protéines dont la connaissance est assez récente. Le fer, soit à l'état ferrique, soit à l'état ferreux, suivant l'enzyme que l'on considère, joue un rôle important comme transporteur d'hydrogène.

°°°

De cette énumération des principes actifs contenant du fer, on peut déduire :

. le rôle respiratoire, classique, du fer dans l'hémoglobine et les troubles anémiques spéciaux, l'anémie hémoglobinique qu'entraîne le déficit en fer.

. Le rôle capital, mis en évidence par les travaux modernes, du fer dans la respiration cellulaire : le manque de fer entraîne alors des manifestations extra-sanguines. De plus en plus s'élabore la notion de troubles ferrutaires par troubles du métabolisme du fer, et l'on comprend le lien étroit entre le fer et certaines "enzovitamines", comme les vitamines du groupe B (B2 principalement), PP, la vitamine C etc...

° ° °

- Méthodes d'étude du métabolisme du fer

. La méthode des Bilans est certainement la plus imparfaite, lorsqu'elle n'utilise pas le fer radioactif. Le dosage, par différence, du fer des ingesta et des excreta est aussi difficile qu'imprécis. C'est en employant cette méthode que LINTZEL, en 1930, a apporté la preuve que l'organisme humain n'absorbait que le 1/10^e du fer qu'il ingérait.

. Epreuve de charge, ou d'hypersiderémie provoquée, cette épreuve se pratique soit par voie orale, soit par voie veineuse.

. Par voie orale, après avoir fait ingérer une dose fixe, on dose le fer sérique à des intervalles de temps fixes. On obtient ainsi normalement une fleche d'hypersidérémie vers la 2^e - 3^e heure à 250-320 μ g et retour à la normale vers la 6^e heure. Pour donner une interprétation correcte de ces résultats, il faut tenir compte du fait que, dans une courbe aplatie, il peut s'agir soit d'une absence réelle d'absorption, soit d'une accélération du passage du fer du plasma dans les organes.

. Par voie veineuse (HEMMLER et coll.): cette épreuve consiste à injecter, après une première prise de sang, 10 mg de fer sous forme de citrate ferreux ammoniacal. On prélève le sang 5 minutes, 30 minutes, 1-2 et 3 heures après. Normalement, la décroissance est lente, et 3 heures après, le taux est encore élevé.

. Méthodes utilisant le fer radioactif

Elles ne peuvent pas être utilisées chez les enfants et les femmes enceintes. On utilise le ^{59}Fe dont la période est de 47 jours et qui émet à la fois des rayons Bêta et Gamma. On mesure la radioactivité au compteur à scintillations, sensible aux rayons gamma, qui permet de compter la radioactivité directement sur l'échantillon prélevé. Seule cette méthode permet de distinguer dans les fèces le fer excrété après avoir été métabolisé, du fer alimentaire éliminé sans avoir traversé la barrière digestive.

- Quels sont les apports et les besoins de l'organisme en fer ?

Pour que le fer des aliments soit utilisable, il faut qu'il soit facilement libéré. La méthode de HILL, de dosage direct après mise en suspension dans une solution légèrement acide, confrontée avec des expériences sur des Rats rendus anémiques, a permis de classer les aliments selon leur richesse en fer utilisable. Les aliments végétaux en sont proportionnellement beaucoup plus riches que la viande. En effet, la notion de fer utilisable est à distinguer de celle du fer réellement absorbé. L'alimentation quotidienne apporte ainsi 10 à 30 mg de fer, dont seule

une petite portion sera absorbée. Les besoins varient suivant l'âge, le sexe, le poids. Ainsi, chez l'homme normal, les besoins sont de l'ordre de 1 mg par vingt quatre heures, besoins couverts par un apport au moins dix fois supérieur à celui nécessaire, pour satisfaire ce besoin.

Chez la femme, surtout la femme enceinte, les besoins sont plus grands que chez l'homme, car il faut non seulement couvrir les besoins accrus du fœtus, mais encore régénérer la masse sanguine accrue et compenser les hémorragies de la délivrance. C'est ainsi que, vers la fin de la grossesse, les besoins quotidiens en fer atteignent 5 mg. Enfin, chez l'enfant, à la naissance, la notion classique de la richesse des réserves en fer a été discutée. La quantité relativement élevée du fer total de l'organisme du nouveau-né doit être surtout attribuée au fer hémoglobinique. L'hémolyse physiologique augmente considérablement les réserves, qui passent de 50 mg (dans le foie à la naissance) à 200 mg à la fin du 2^e mois. Ensuite, ce chiffre chute rapidement, l'alimentation lactée exclusive ne suffisant pas à couvrir les besoins ; elle apporte en effet au maximum 1 mg par jour qui n'est d'ailleurs pas totalement absorbé.

A l'âge de un an, les réserves hépatiques en fer sont minimales. Elles vont progressivement augmenter jusqu'à l'âge adulte. Les études de SMITH, à l'aide du fer radioactif injecté à des femmes enceintes démontrent qu'à 2 ans, le fer de l'hémoglobine provient encore, pour 40 p.cent de sa totalité, du fer maternel.

- Absorption du fer

L'unanimité des auteurs constate que c'est l'importance des réserves de fer de l'organisme qui règle l'absorption. Expérimentalement, on constate qu'une surcharge antérieure en fer inhibe l'absorption et qu'une anémie provoquée par une saignée rétablit l'absorption et l'exalte. On a vérifié ces faits grâce à l'emploi du fer radioactif.

Le maximum de fer réellement absorbé par jour, par un adulte sain, ne dépasse pas 2 à 3 mg. Quels sont donc les facteurs de limitation de l'absorption ?

1 - Le degré de saturation de l'organisme

C'est là le plus important facteur de la régulation de l'absorption du fer. Différentes études ont montré que si l'on surcharge en fer un organisme, dès le 2^e jour de cette surcharge, le fer administré par voie orale n'est plus absorbé. En témoignent, d'une part, les courbes d'hypersiderémie, d'autre part et principalement, les résultats obtenus avec le fer radioactif.

On peut objectiver le degré de saturation du fer d'un organisme par l'étude de la protéine spécifique du plasma qui en assure le transport : la sidérophylle. C'est une β -globuline qui forme un complexe avec le fer. Normalement, le $1/3$ seulement de cette globuline est combiné au fer ; lors d'une surcharge endogène ou exogène, la sidérophylle est en totalité combinée au fer. Elle est alors saturée. On peut facilement, par l'étude *in vitro* du sérum déterminer le coefficient de saturation exprimant cette saturation. Si, pour-

tant, on met en circulation une quantité de fer excédant les possibilités de combinaison de la sidérophylle, des accidents peuvent survenir. Le but des mécanismes de régulation est justement d'empêcher cette dangereuse surcharge en fer non complexé. Le fer quitte le plasma pour les tissus à une vitesse variable selon les conditions physiologiques ou pathologiques. Il a été possible de déterminer la vitesse de renouvellement du fer plasmatique : elle est considérable, le fer pouvant se renouveler environ 8 fois par jour. Elle augmente dans les anémies ferriprives, les polyglobulies, l'anémie hémolytique. Elle diminue au contraire dans l'anémie aplastique.

Ces mêmes mécanismes de régulation interviennent pour permettre une plus grande absorption de fer quand la sidérophylle est très peu saturée en fer. Tel est le cas de l'anémie ferriprive. Par contre, dans l'anémie infectieuse, si le taux de fer plasmatique est bas, l'absorption du fer est néanmoins diminuée. Dans ce cas, le coefficient de saturation de la sidérophylle est à peu près normal. Enfin, une injection de sidérophylle augmente la capacité de fixation, n'augmente pas l'absorption. Le taux de la quantité de fer plasmatique et le coefficient de saturation de la sidérophylle ne sont pas les seuls facteurs qui règlent l'absorption.

2 - Etat ionisé du fer

En 1891, KUNKEL a montré que le fer était absorbé à l'état minéral et non à l'état organique. Ce fer minéral, comme il faut le démontrer par la suite, doit être ionisé et ferreux, c'est-à-dire sous forme trivalente.

Cette notion a longtemps été marquée par le fait que chez l'animal, les sels ferriques sont aussi bien absorbés que les sels ferreux. MOORE résolut le problème pour l'homme grâce à l'emploi du fer radioactif.

C'est grâce à l'acide chlorhydrique que le fer alimentaire est ionisé dans l'estomac. On admet de façon générale que les sujets achlorhydriques qui sont incapables d'utiliser le fer alimentaire, ou fer réduit métallique non ionisé, et les sels ferriques, peuvent au contraire absorber complètement les sels ferreux. L'acide ascorbique jouerait ici un grand rôle, réduisant essentiellement les sels ferriques en sels ferreux. La Phytine, inversement, s'oppose à l'absorption en formant un phytate de fer insoluble.

- Siège de l'absorption

L'absorption du fer a essentiellement lieu au niveau des cellules muqueuses du duodénum et au niveau de la partie supérieure du jéjunum. Il existe aussi, quoique bien plus minime, une absorption au niveau de l'estomac, de l'iléon et du rectum.

LINTZEL, en 1931, avait mis en évidence le rôle joué par l'intestin grêle dans l'absorption. Puis, en utilisant le fer radioactif, ENDICOTT put localiser avec exactitude le siège de l'absorption digestive.

Pour la plupart des auteurs, l'absorption des ions ferreux est muqueuse puis veineuse; le fer passe de la muqueuse intestinale dans la veine porte et la plus grande partie du fer est absorbée par le foie. Le passage du fer à travers la muqueuse intestinale est ex-

pliqué par la théorie de GRANICK, théorie dite du "bloc muqueux" : Il existe, au niveau de la muqueuse duodénale, un tampon absorbant constitué par une protéine, l'apoferritine, qui, par union avec le fer, donne la ferritine. La ferritine est donc un complexe d'apoferritine, protéine homogène, incolore, cristallisable, et de haut poids moléculaire, et d'oxyde de fer basique qui lui donne sa coloration brunâtre. Ce fer possède des propriétés magnétiques particulières. La présence du fer dans la lumière intestinale induirait la biosynthèse de la ferritine dans la muqueuse duodénale. Celle-ci possède en effet, un gradient de potentiel d'oxydoreduction permettant l'oxydation du fer ferreux alimentaire en fer ferrique capable de se combiner à l'apoferritine pour donner la ferritine. Pendant la traversée de la muqueuse, le fer ferrique se réduit en fer ferreux. Il se réoxyde enfin pour passer dans la circulation générale, combiné à la sidérophylle. Donc, au moment où l'apoferritine est saturée, l'absorption cesse ; elle reprendra au fur et à mesure que le fer sera cédé en fonction des besoins. Cette théorie de GRANICK a fait dire à P. CHEVALLIER : "Plus intelligentes que leur porteur, les cellules épithéliales savent exactement les besoins de l'organisme et ne prennent, dans le bol alimentaire que la quantité nécessaire".

Le même auteur avait insisté à plusieurs reprises sur le rôle de macrophages des cellules réticulaires ou histiocytaires de l'axe conjonctif de la région apicale de la villosité intestinale ; les histiocytes chargés de fer pouvaient, par la voie lymphatique, aller en divers endroits de l'organisme pour céder leur fer, nécessaire à la maturation des hématies. Deux catégories de travaux récents

sont venu donner un regain d'actualité aux histiocytes transporteurs de fer :

. D'une part, les études électroniques de BESSIS et POLICARD, qui ont permis de prouver qu'il existait, dans certaines zones de la moelle osseuse une cellule réticulaire centrale entourée d'érythroblastes et que, par le phénomène de Rhéophécycytose, il y avait aspiration des molécules de ferritine par les érythroblastes.

. D'autre part, les études expérimentales de C. MOURIQUAND sur la villosité intestinale du Cobaye et le métabolisme du fer. Pour cet auteur, il existe un mécanisme régulateur cellulaire, histiocytaire. Le fer, accumulé dans la cellule épithéliale, est secondairement libéré et dirigé dans la cellule histiocytaire, de l'axe conjonctif. Ces amas cellulaires stockent le fer et ne le libèrent que de façon progressive.

Aussi, la régulation de l'absorption du fer apparaît assez complexe et fait appel à des processus histochimiques épithéliohistiocytaires.

- Transport du fer

De nombreuses discussions passionnées existent sur ce problème ; pour la grande majorité des auteurs, le fer est normalement transporté aux différents organes par voie plasmatique, grâce à une beta-1-globuline, la sidérophylle ou transferrine. Normalement, la sidérophylle n'est saturée en fer qu'au $\frac{1}{3}$ de sa capacité. On peut mesurer la coloration donnée par le fer réduit à l'état ferreux, libéré de la sidérophylle et l'on a ainsi

le fer sérique, si important en clinique.

Le fer sérique normal est dose en utilisant l'une des 3 méthodes suivantes :

- à la terpyridine
- à l'orthophénantroline
- à la bathophénantroline

On obtient ainsi des taux variant de 90 à 160 gammas pour 100 millilitres de sérum chez l'adulte. On peut mesurer également la capacité de fixation du fer par le plasma, soit directement, par dosage colorimétrique de la combinaison siderophylline-fer après addition de quantités de fer jusqu'à stabilisation de la coloration rose, soit indirectement, en ajoutant un excès de fer dans le sérum. Le fer en excès retranché du fer non en excès est égal à la capacité latente de saturation.

La capacité latente de fixation, additionnée au fer sérique, donne la capacité totale de fixation, ou le taux de siderophylline totale exprimée en fer.

De façon pathologique, la siderophylline augmente dans les anémies par carence martiale et diminue au contraire dans l'hémolyse, dans l'hépatite, l'hémosidérose et les infections. Le fer sérique est diminué dans les anémies par carence martiale et dans les infections, augmenté dans l'hémolyse, l'hépatite, l'hémosidérose et dans les anémies aplasiques.

SCHAPIRA considère que la siderophylline livre le fer aux tissus sans traverser elle-même la barrière vasculaire, abandonnant le fer par simple diffusion. La transferrine du plasma peut céder directement son fer aux érythroblastes.

Le transport du fer se fait également par les macrophages, les histiocytes de l'axe conjonctif de la villosité intestinale, qui cheminent dans les lymphatiques pour aller aux organes lymphoïdes, à la rate, au foie, à la moelle osseuse. Les histiocytes peuvent ensuite livrer leur fer progressivement au sang, voire aux érythroblastes. En cas de brusque surcharge en fer, les histiocytes gavés de fer peuvent migrer vers la lumière digestive et jouer un rôle dans l'excrétion intestinale du fer.

Enfin, il convient de ne pas omettre de rappeler que le transport du fer se fait par les hématies à l'intérieur de la molécule d'hémoglobine. Or, les globules rouges utilisés sont phagocytés par les cellules réticulaires de la moelle osseuse, de la rate et du foie. Ils sont digérés et l'histiocyte se charge alors de fer. Paul CHEVALLIER, dans sa thèse de 1913, avait insisté sur les différents aspects des sidérocytes, gavés de fer, ou vides et pâles ayant transformé leur fer. C'est le circuit le plus court du métabolisme du fer si l'on considère la moelle osseuse : normoblastes avec fer $\longrightarrow$ hématies $\longrightarrow$ macrophages $\longrightarrow$ normoblastes dans les îlots érythroblastiques médullaires.

L'administration orale d'un sel ferreux permet, dans des cas relativement assez nombreux, de connaître l'absorption digestive et par suite la valeur thérapeutique d'un médicament à base de fer.

- Utilisation du fer

Le fer total du serum est entièrement renouvelé 8 à 10 fois par 24 heures. L'utilisation

se fait essentiellement sous forme hémunique, 75 p.cent allant à l'hématopoïèse, 25 p.cent au fer des tissus, mais l'utilisation du fer, sous forme non hémunique n'est pas à négliger. On distingue en fait :

. un fer qui se renouvelle vite : le fer de la catalase hépatique qui dure 10 jours.

. un fer qui se renouvelle en 120 jours environ : c'est celui de l'hémoglobine et du fer non hémunique musculaire.

. un fer dont la durée de vie est très longue: celui du cytochrome C et de la myoglobine.

. un fer de stockage, non hémunique sous forme de ferritine, mais il peut accélérer la synthèse hépatique de la portion protéique de la molécule de ferritine. Le fer peut provoquer la biosynthèse de l'apo-ferritine, protéine adaptative.

- La localisation du stockage varie suivant la voie d'introduction et la nature du composé.

Ainsi l'injection d'hémolysat entraîne une surcharge rénale (hémoglobinurie). L'injection d'hématies en voie de lyse entraîne surtout une surcharge splénique. Par voie orale, le fer est en effet stocké essentiellement dans le foie et dans la rate. Il en est de même de l'administration du fer par voie rectale : l'accumulation se fait dans la rate qui est un grand réservoir de fer.

L'emploi des isotopes a permis de fixer à 75 p.cent la quantité totale de fer qui, absorbé ou injecté, sert effectivement à l'héma-

topofèse, le reste allant aux réserves. On nomme "coefficient d'utilisation", la proportion de fer servant à la fabrication de l'hémoglobine. Normalement, de 75 p.cent, ce coefficient peut s'élever à 100 p.cent dans les anémies ferriprives. Il s'abaisse au contraire dans les anémies pernicieuses ou aplastiques et dans les hémosideroses. Ce coefficient d'utilisation est à distinguer de la vitesse d'utilisation qui exprime le temps nécessaire à la moitié du fer utilisable pour être effectivement incorporé dans l'hème : ce temps est normalement de 4 jours, et cette vitesse varie en général parallèlement à la vitesse de renouvellement du fer plasmatique. La vitesse d'utilisation mesure simplement l'activité de la moelle osseuse ; le coefficient d'utilisation, lui, indique si le fer est stocké anormalement, c'est-à-dire si plus de 25 p.cent du fer absorbé et non excrété va vers les réserves.

- Excrétion du fer

Il existe deux opérations.

Pour la plupart des auteurs modernes, l'excrétion du fer est normalement très faible. Elle se fait par les fèces (300 gammas par 24 heures) par les urines (100 à 200 gammas) par la sueur (100 gammas).

Chez la femme on peut évaluer la perte de fer à 30 mg par mois. Enfin les ongles, les cheveux, contiennent des taux de fer de l'ordre de 1 à 2 mg p.cent ; la coupe des ongles et des cheveux donne donc une petite élimination en fer.

Paul CHEVALLIER s'élève contre cette excrétion minime du fer : "Il nous semble que, s'il était vrai que nous n'excretions qu'à peine

un milligramme de fer par jour, nous serions tous atteints d'hémochromatose".

Pour cet auteur, la voie d'élimination rénale est négligeable, mais les reins contiennent la presque totalité du fer excrété par diverses parties du tube digestif (région fundique de l'estomac, bile, et surtout intestin grêle ; presque 80 p.cent de l'élimination totale). On peut se demander si certaines hypersidéroses nutritionnelles ne sont pas dues à une élimination insuffisante du fer. Les récentes recherches de Cl. MOURIQUAND en 1960, font état chez le Cobaye, après surcharge de fer par injection intrapéritonéale, d'une véritable chasse histiocyttaire vers la lumière intestinale. Les histiocytes, chargés en fer, se mettent en position intra-épithéliale, soit isolés, soit en amas, formant de véritables thèques intra-épithéliales. Cette migration, appréciable dès la 24^e heure qui suit l'injection, est maximum à la 48^e heure et dure quelques jours.

° °

Au total, l'étude du métabolisme du fer nous montre les étroites relations :

- entre ce métal et les epithelium et les histiocytes
- entre ce métal et la biosynthèse de certaines protéines : sidérophylle, apoferritine, hémoglobine,
- entre ce métal et de nombreux enzymes.

Biologiquement, on peut déjà affirmer que le rôle du fer ne se borne pas, et il s'en faut, à un rôle hémoglobino-ferrateur.

METABOLISME DU FER CHEZ LE NOUVEAU-NE

-:-

Chez le nouveau-né, le fer se répartira en trois compartiments :

- le fer parenchymateux, dans la myoglobine, dans certains enzymes ;
- les réserves de fer dans le foie et la rate, sous forme de ferritine et d'hemosidérine,
- le fer enfin dans l'hémoglobine circulante.

Le taux du fer parenchymateux est estimé à environ 7 mg/kg. Ce fer représente un minimum irréductible, un besoin de base préférentiel qui doit être satisfait pendant toute la période de croissance.

Les réserves hépatiques et spléniques sont d'environ 10 mg par kg.

Quant au fer hémoglobinique, il dépend du taux d'hémoglobine et du volume sanguin à la naissance. Chez le nouveau-né, 75 p.cent du fer organique total se trouvent dans l'hémoglobine.

Entre la naissance et l'âge d'un an, on trouve une grande différence du taux d'hémoglobine. La teneur en fer de l'hémoglobine à la naissance va exercer une notable influence sur les besoins ferriques des premiers mois de la vie. Entre un enfant à terme, pe-

sant 3,400 kg et un prématuré de 1.600 g par exemple, on trouve un taux d'hémoglobininémie identique, mais une valeur absolue d'hémoglobine allant presque du simple au double; 55 g pour l'enfant à terme, 30 g pour le prématuré; aussi le fer hémoglobinique est-il pour le premier de 185 mg et de 97 pour le second. Le fer mis en réserve est de 34 mg pour le nouveau-né à terme, et de 15 mg pour le prématuré; même différence dans les réserves tissulaires 23 mg et 10 mg respectivement, d'où des quantités totales de 242 mg de fer pour l'enfant à terme, de 122 mg pour le prématuré.

Pour assurer une hémoglobininémie optima pendant la première année de la vie, en partant des taux trouvés à la naissance en ce qui concerne les réserves ferriques, il a été possible de calculer les taux ferriques optima de l'hémoglobine et les besoins alimentaires en fer chez le nouveau-né et le nourrisson.

Chez l'enfant né à terme, le besoin en apport exogène en fer avant l'âge de 6 mois est nul. L'hémopoïèse s'arrête quelques jours après la naissance, par suite d'une forte concentration d'hémoglobine dans le sang, et l'apparition d'une saturation oxygénée normale dans les heures qui suivent la naissance. Les érythrocytes présents subissent alors une destruction normale, avec chute brusque du taux d'hémoglobine et de la masse totale d'hémoglobine circulante. Pour chaque gramme d'hémoglobine détruite, 3,4 mg de fer sont libérés. Comme il n'existe pas de mécanisme assurant l'excrétion du fer, ce fer libéré est d'abord stocké dans le foie en quantité suffisante pour assurer les besoins tissulaires de la croissance. L'hémopoïèse reprend au bout de deux à trois mois, dès que la teneur en hémoglobine

globine a atteint 18 à 12 g par 100 ml. Dès lors, les réserves en fer sont à nouveau utilisées et assurent les besoins de l'hétopoïèse jusqu'à l'âge de 6 mois, moment auquel les réserves sont épuisées. En l'absence de fer exogène, va survenir une seconde chute de la masse d'hémoglobine, puisque la demande tissulaire en fer se poursuit avec la croissance, pour atteindre, à la fin de la première année, environ 7 g p.100 ml. On conçoit que si, dès la naissance, l'hémoglobine est déjà basse, la formation d'hémoglobine ne cesse que pour une période de temps relativement brève, puisque l'hémoglobininémie atteint 11,5 g p.100 ml en six semaines. Le fer libéré à ce moment est nécessaire à la croissance, de sorte que les réserves disponibles restent virtuellement inchangées par rapport à celles qui étaient présentes à la naissance. Or cette réserve suffit certes pour assurer l'hématopoïèse pendant trois mois, mais, en l'absence d'apport de fer exogène, la masse d'hémoglobine s'abaisse, et à 6 mois, l'enfant devient anémique avec un taux d'hémoglobine de 8 g p. 100 ml. A l'âge de un an, cette anémie se sera encore aggravée, avec une hémoglobininémie de 5 g pour 100 ml.

Chez le prématuré, la chute de l'hémoglobine est plus rapide que chez l'enfant à terme, par suite d'un rythme accéléré de la croissance et d'une légère diminution de la durée de vie des globules rouges. Avec une demande accrue pour le fer tissulaire résultant d'une croissance accélérée, la synthèse de l'hémoglobine ne sera assurée que pour un peu moins de trois mois. A ce moment, le fer exogène est nécessaire puisque l'hémoglobine est déjà descendue à 10,5 g p. 100 ml. A six mois, en l'absence de fer exogène, on

constatera une anémie profonde avec une hémoglobine à 4 g p. 100 ml et à un an elle serait de 2 g. p. 100 ml.

Evidemment, l'hypothèse selon laquelle aucun apport en fer exogène n'existe ne se produit pas dans la réalité. Si l'on calcule les besoins quotidiens en fer à partir du moment où toutes les réserves sont épuisées, on voit qu'un enfant à terme demande 0,8 mg de fer par jour. Si l'enfant à terme a eu au départ une hémoglobinémie basse, les réserves seront épuisées en 3 mois, et les besoins seront de 0,93 mg par jour pendant 270 jours. Pour un prématuré, les besoins sont de 0,7 mg par jour pendant 300 jours. Une fois les réserves épuisées, les besoins sont les mêmes pour le nouveau-né à terme avec hémoglobinémie basse, et le prématuré. Ce n'est que le moment où les besoins en fer exogène se font sentir qui diffère, ainsi que la durée pendant laquelle ces besoins de fer sont nécessaires.

Les apports en fer alimentaire ont été calculés, et on a établi que l'enfant à terme n'avait pas besoin de recevoir de fer alimentaire avant le 4^e ou le 5^e mois de la vie, à la dose de 4 à 6 mg par jour.

Chez le prématuré, dont le régime est moindre, cet apport n'est assuré que de façon plus tardive. Le lait contient 0,5 mg de fer par litre. Des doses supplémentaires de fer seront donc nécessaires dans les cas anormaux, c'est-à-dire avec une hémoglobinémie faible au départ, surtout en cas de besoins accrus par la prématurité.

Une hémoglobinémie maxima sera assurée par des ingestions quotidiennes de fer de 1 à

1,5 mg/kg de poids corporel. Pour prévenir une anémie hypochrome ultérieure, il faut donc, en cas de besoin, ajouter du fer au régime lacté. On peut aussi administrer du fer par voie parentérale pendant les premières semaines de la vie du prématuré. A six mois, l'enfant né à terme trouvera 8 mg de fer par jour dans son régime alimentaire. En cas de carence ferrique à la naissance, en cas de prématurité, on donnera du fer supplémentaire, 2 mg/kg, puis 1,5 mg, enfin 1 mg, et finalement 0,5 mg/kg à 18 mois.

LES CONSEQUENCES DES TROUBLES DU METABOLISME DU FER CHEZ LE NOUVEAU-NE

:-

Comme dans tout métabolisme défectueux il faut craindre là soit une hypersaturation soit un manque à l'utilisation.

Une hypersaturation - C'est ce qui se retrouve dans la maladie de Vaquez liée à une production excessive d'hématies par la moelle osseuse. Mais outre qu'on n'a pas la moindre idée de la cause exacte qui détermine cette hyperactivité erythropoïétique, il s'agit là d'une affection de l'adulte, en règle un homme de 40 ans, ce qui sort évidemment du cadre de cette modeste étude. D'ailleurs les surcharges pathologiques en fer de l'organisme du nourrisson ne semblent pas avoir été décrites. Le gros trouble à craindre et à rechercher réside surtout dans un manque à l'utilisation, ce qui se traduit par une anémie hypochrome.

Anémie hypochrome du nourrisson

A - Etiologie des carences ferriques

De ce que nous venons de dire à propos des besoins et du métabolisme ferrique du nouveau-né et du nourrisson, il est évident que des facteurs peuvent intervenir, à divers niveaux du développement de l'enfant, pour compromettre un stockage et une utilisation satisfai-

sants en fer :

- Réserves ferriques à la naissance : elles peuvent être insuffisantes ; les réserves ferriques seront faibles dans l'hémoglobine circulante et dans les tissus du nouveau-né, par suite d'une carence maternelle, d'une hémorragie peri-natale ;

- deuxième possibilité entraînant la carence : le rythme de la croissance, accéléré chez les prématurés, les enfants de faible poids de naissance ;

- troisième éventualité : régime alimentaire insuffisant en fer ; c'est l'anémie nutritionnelle ou l'anémie du lait ; ou encore troubles de l'assimilation d'une quantité correcte de fer ;

- quatrième mécanisme enfin : la perte de sang (généralement occulte), mais chronique, en particulier au cours des parasitoses.

a - Causes maternelles

Une carence ferrique de la femme enceinte, à vrai dire d'observation rare actuellement et dans notre pays, doit théoriquement favoriser l'anémie hypochrome néo-natale. En fait, son importance étiologique est difficile à préciser. Il est certain que les réserves en fer chez le fœtus en cours de développement intra-utérin dépendent entièrement de l'apport en fer assuré par l'organisme maternel, à travers le filtre placentaire. WIDDOWSON et SPRAY ont montré que le taux de fer fœtal demeure constant pendant toute la vie intra-utérine, et se situe autour de 7,5 mg pour 100 g de poids fœtal. Donc la quantité totale de fer à la naissance va dépendre du poids du

nouveau-né. Le foie et la rate renferment moins de 19 p.cent du fer foetal total. L'importance quantitative du transfert de fer de la mère au foetus au cours du dernier trimestre de la grossesse depend de l'ampleur de la croissance foetale absolue pendant cette même période.

Pendant la seconde moitié de la gestation, ce transfert de fer au foetus se traduit par une absorption accrue de fer par la mère, comme l'ont montré des mesures effectuées avec l'iode radio-actif ^{59}Fe . 10 p.cent environ de la dose du traceur sont apparus dans la circulation des enfants nés des mères étudiées. Il a semblé, dans quelques cas, que le fer acquis par voie transplacentaire et non present dans l'hémoglobine au moment de la naissance était ultérieurement utilise pour la synthèse de l'hémoglobine. Le fer utilisable chez le nouveau-né pour la formation de l'hémoglobine existe surtout dans la circulation à la naissance. Les enfants nés à terme de mères non anémiques ont reçu des quantités normales de fer pendant la vie intra-utérine, quantités qui permettent d'assurer leurs besoins ferriques pendant au moins trois ou quatre mois. Mais plus le poids de naissance est faible, et plus la croissance post-natale est rapide - ce qui est vrai, en particulier, pour le prématuré, plus les réserves acquises par voie transplacentaire s'épuisent vite.

On a donc pu bien préciser ce qui se passe pour une femme enceinte non anémique ; on connaît moins bien le transfert transplacentaire materno-foetal de fer lorsque la femme est elle-même carencée en fer, et a fortiori atteinte d'anémie hypochrome. Pourtant STRAUSS

a cherche à établir des diagnostics d'anémie hypochrome gravidique assez severe pour pouvoir être distinguée des fluctuations physiologiques de l'hémoglobininémie au cours des derniers mois de la gestation ; il s'agissait de mères indéniablement anémiques, avec des taux d'hémoglobine inférieurs à 7 g pour 100 cc de sang. Or, les enfants nés de ces femmes avaient des taux d'hémoglobine normaux à la naissance, mais à l'âge d'un an ils présentaient tous les signes d'une anémie hypochrome ; celle-ci n'existait pas, toutes conditions alimentaires étant égales d'ailleurs, pour des enfants nés de mères non carencées en fer, non atteintes d'anémie. Trois femmes carencées en fer ont reçu avant l'accouchement des doses de fer, et les enfants n'ont pas présenté d'anémie hypochrome ultérieure. En cas d'anémie sévère, la femme enceinte apporte donc moins de fer à son enfant in utero qu'une femme normale. Une hémoglobininémie très basse, à la limite inférieure de la normale, constatée chez la femme enceinte, ne paraît pas donner lieu à une particulière fréquence de l'anémie hypochrome du nourrisson. En d'autres termes, les variations physiologiques des taux d'hémoglobine chez la femme enceinte n'indiquent pas que le transfert de fer au fœtus n'a pas été satisfaisant.

Seule une carence maternelle en fer doit être considérée comme un facteur étiologique dans l'apparition de l'anémie hypochrome infantile. Cette carence, prendra, chez la mère, la forme d'une anémie hypochrome irréductible, grave. Mais c'est là une éventualité de plus en plus rarement constatée dans les pays économiquement évolués. Elle n'en doit pas moins être retenue et prévenue.

b - Prématurité, faible poids de naissance

Pour un poids de naissance de 1500 grammes, la concentration d'hémoglobine dans le sang étant normale, 19 g par 100 cc, la masse globale d'hémoglobine n'est que de 30 g au lieu de 55 g pour un enfant de poids de naissance de 3.300 g. Le fer hémoglobinique n'est que de 97 mg au lieu de 185, le fer en réserve n'est que de 15 mg au lieu de 34, le fer tissulaire n'est que de 10 mg au lieu de 23 : soit un total de 122 mg de fer chez le prématuré de 1500 g, au lieu de 242 mg pour l'enfant né à terme à 3.300 g. Ainsi, au départ, le prématuré ou le débile disposent d'un capital moitié de ce qu'il devrait être en fer. Si à l'âge d'un an, le prématuré n'a pas rattrapé le poids de l'enfant normal, tout au moins l'écart du simple au double présent à la naissance n'existe plus, l'enfant normal pèsera 10,500 kg, le prématuré 9,500 kg.

C'est dire que la croissance a été de 8 kg pour le prématuré et de 7,200 kg seulement pour le normal. Le taux d'hémoglobine a passé dans les deux cas de 19 g pour 100 cc à 12 g pour 100 cc de sang. Mais le fer, chez le normal, a passé de 185 à 325 mg dans l'hémoglobine, alors que chez le prématuré il était à la naissance de 97 mg, et à un an de 293 mg. Les besoins en fer du prématuré ont été en un an de 196 mg, soit presque le double. Par jour, les besoins de l'enfant normal ont été, pendant la première année, de 0,43 mg par jour, et de 0,65 mg par jour pour le prématuré (ces chiffres représentant l'accroissement du capital fer, et non les quantités à recevoir). Le fer tissulaire est, à un an, de 73 mg chez le normal, de 67 mg chez le prématuré, les quantités totales de fer étant de 398 mg pour l'enfant né de poids normal, et de

360 mg pour le prématuré. Ainsi le prématuré a besoin de plus de fer que le normal, à la fois du fait d'un capital moindre à la naissance, et d'un rythme de croissance proportionnellement plus rapide pendant la première année de la vie. Chez un enfant né avec un poids de naissance faible, la formation d'hémoglobine ne s'arrête que pour une période de temps relativement courte, puisque le taux d'hémoglobine atteint 11,5 g pour 100 cc de sang en six semaines, taux atteint seulement en deux ou trois mois par l'enfant né avec un poids normal. Le fer libéré nécessaire à la croissance et les réserves disponibles restent pratiquement celles qui existaient à la naissance : réserves suffisantes pour assurer l'hématopoïèse pendant trois mois ; en l'absence d'apport exogène de fer, la masse d'hémoglobine tombe : à six mois le nourrisson est atteint d'anémie, avec une hémoglobinémie de 8 g par 100 cc ; à un an, l'anémie est sévère, avec un taux d'hémoglobine de 5 g pour 100 cc.

La chute de l'hémoglobine est plus rapide chez le prématuré que chez l'enfant à terme parce que le rythme de croissance est accéléré et parce que la durée de vie des érythrocytes est un peu plus courte que normalement. La demande accrue des tissus en fer, la croissance rapide, ne permettent à la synthèse de l'hémoglobine de se maintenir normale que pendant un peu moins de trois mois ; à ce moment, le fer exogène devient nécessaire car l'hémoglobinémie est déjà inférieure à 10,5 g par 100 cc. A six mois, en l'absence de fer exogène, l'anémie est profonde avec hémoglobine à 4 g pour 100, et à un an, elle est à 2 g d'hémoglobine pour 100 cc.

Chez les enfants nés avec un poids de 4 kg

ou davantage, élevés dans les mêmes conditions, l'anémie hypochrome est exceptionnelle: leurs besoins en fer sont moindres parce que leur rythme de croissance est plus lent, leur capital ferrique à la naissance plus élevé, étant donné la masse tissulaire plus importante.

c - Hémorragies :

Hémorragies peri-natales, maelena, épistaxis, ont été parfois à l'origine de l'anémie hypochrome. La perte de sang la plus dangereuse est celle qui s'effectue de façon chronique, minime, occulte, par exemple dans certaines parasitoses. Mais il faut également tenir compte d'une notion nouvelle, les hémorragies fœtales dans la circulation placentaire et maternelle. La relative fréquence des jumeaux dans les cas d'anémie hypochrome du nourrisson pourrait s'expliquer par ces anomalies de la circulation fœto-placento-maternelle. Dans les grossesses multiples, en particulier monozygotes, les troubles circulatoires intra-utérins, puis à la naissance parfois compliquée de choc, d'hémorragies, ce facteur serait à retenir à l'origine d'une anémie hypochrome ultérieure. Mais ces accidents peri-nataux étant connus doivent être corrigés, et par là offrir moins de danger que les hémorragies occultes.

d - Facteurs alimentaires

Le lait a pu être rendu responsable de carence ferrique du nourrisson. Un quart de lait de vache homogénéisé contient 0,4 , 0,8 mg de fer. Or, le lait de vache est très nettement insuffisant, par sa teneur faible en fer, pour assurer l'hématopoïèse normale du nourrisson. Malheureusement, la croyance populaire est que le lait est un aliment par-

fait, dont tout enfant a besoin en grande quantité ; que le biberon doit être donné aussi longtemps que l'enfant le désire, et chaque fois qu'il crie. Le lait n'est dangereux que parce qu'il remplace d'autres aliments plus riches en fer. C.A. SMITH vient de rapporter le cas d'un enfant de 21 mois atteint d'une anémie hypochrome avec hémoglobinémie à 4,3 g pour 100 cc : pâleur, murmure systolique. La correction du régime alimentaire, un apport de jus de fruit additionné de 250 mg de sulfate ferreux et d'acide ascorbique, devaient rétablir la situation.

Aussi, l'enfant né à terme a besoin, à partir de l'âge de six mois environ, de 8 mg de fer par jour, ce qui peut être assuré par un régime approprié. L'enfant né à terme avec un poids de corps faible nécessite cette quantité de fer quotidienne dès l'âge de trois mois, le prématuré, dès l'âge de deux mois. Dans ces deux derniers cas, cette quantité ne peut être assurée par le seul régime. Il faut alors ajouter des doses supplémentaires de fer : chez le prématuré, 2 mg par kg de poids du corps dès le début du troisième mois, puis descendre progressivement à 1 mg/kg à la fin de la première année. Chez l'enfant à terme de poids faible, on donnera 1,5 mg/kg de fer par jour à trois mois, puis on abaissera la dose à 1 mg/kg à un an et à 0,5 mg par kg à 18 mois.

Si, par conséquent, on n'enrichit pas l'alimentation en fer chez les prématurés et débilés, on s'expose à voir apparaître une anémie hypochrome précoce.

B - L'examen hématologique d'ailleurs confirmera le manque de fer. Dans la majorité des cas, lors de l'anémie hypochrome, on ne relève pourtant qu'une diminution discrète du nombre des hématies, aux alentours de 3.500.000. Souvent le chiffre est normal. Mais le taux d'hémoglobine est bas : 40 à 60 p.cent (soit 6 à 10 g d'hémoglobine pour 100 cc). La valeur globulaire va de 0,5 à 0,7. Il existe une microcytose, avec anisocytose et poikilocytose fréquentes. Il peut s'y associer une discrète leucocytose avec lymphocytose, remplacée en cas d'infection par une polynucléose.

Le myélogramme montrerait une importante réaction érythroblastique avec des érythroblastes peu chargés en hémoglobine. Il est inutile si le diagnostic clinique est évident.

L'ensemble clinique : hypotonie, pâleur assez importante, mais relativement bien tolérée, association à des signes de rachitisme, taux très abaissé de l'hémoglobine avec un nombre d'hématies grossièrement normal, survenant chez un prématuré ou un jumeau suffit à lui seul à faire poser le diagnostic d'anémie ferriprive et à entraîner la prescription immédiate de fer.

C - La conduite à tenir en effet découle logiquement des explications pathogéniques de la maladie. Il suffit de combler la carence d'apport en fer.

Nous disposons actuellement de toute une gamme de préparations de fer susceptibles de corriger le déficit tant maternel qu'infantile. Car on sait que le fer demande pour

être utilisable, une préparation et une formule faute de quoi le traitement martial reste inopérant.

On a récemment proposé un complexe hydroxyde ferrique-dextran injectable par voie intramusculaire. Chaque ampoule de 2 cc représentant 100 mg de fer. La dose nécessaire est répartie en une à cinq injections, étalées en deux à dix jours. DUVAL-ARNOULD dit avoir ainsi obtenu d'excellents résultats dans 28 cas sur 32. L'effet maximum est atteint en un mois, et il n'y a ni rechute, ni incidents, ni complications. C'est donc là un progrès sur l'administration des préparations par voie digestive, souvent mal tolérées.

WALLERSTEIN a lui aussi obtenu de bons résultats chez 24 nourrissons atteints d'anémie ferriprive, par les injections intramusculaires de préparation de fer-dextran. Si l'hémoglobininémie ne s'élève pas d'au moins deux grammes en trois semaines, il faut rechercher d'autres causes à l'anémie : anomalies érythrocytaires congénitales rappelant l'anémie hypochrome, thalassémie mineure, complications infectieuses.

Ainsi le traitement ajoute-t-il, à son effet thérapeutique, une propriété diagnostique.

On a pu redouter que l'injection parentérale de fer entraîne des complications d'hémosiderose, d'hémochromatose. Comme il n'existe pas de mécanisme d'excrétion du fer en dehors de l'hémorragie, on pouvait redouter la surcharge, la rétention du fer injecté. Heureusement, la marge de sécurité est large entre la dose thérapeutique et la dose dangereuse et le nourrisson peut recevoir au moins un

gramme sans accident. Pourtant, il faut insister sur le fait qu'en cas d'échec d'une dose appropriée de fer, il ne faut pas augmenter cette dose, mais au contraire, renoncer au traitement et chercher la cause de l'échec, qui est généralement en dehors même de l'anémie hypochrome.

On ajoute à ce traitement un certain nombre de prescriptions diététiques : de la vitamine C, de la vitamine D ; s'il y a un rachitisme ancien , un régime varié riche en fruits, légumes, viande, oeufs, poissons, foie de veau.

Etant donné les besoins élevés de l'enfant à fortiori s'il est menacé d'anémie hypochrome par sa prématurité ou son hypotrophie : un tel régime alimentaire devrait être systématique dès l'âge de six mois. Aussi a-t-on pu parler de prophylaxie de l'anémie ferri-prive. Ceci se reflétant dans les profondes réformes apportées ces dernières années à l'alimentation du nourrisson. Le régime purement lacté est très abrégé et précocement on introduit des légumes dont l'apport en sels minéraux et en fer permet d'éviter les troubles hématologiques que nous venons d'envisager.

Cependant même si l'anémie hypochrome s'installe, l'action du traitement curatif est rapide et l'amélioration clinique de règle. On a pu voir des enfants fébriles dont la température revenait à la normale en 24 à 48 heures après le début de la médication ferrique. Les téguments se recolorent assez rapidement. Le tonus musculaire s'améliore et au bout de 8 à 10 jours l'enfant a déjà meilleur aspect.

Il n'en faut pas moins poursuivre le traitement, les troubles hématologiques étant plus longs à se réparer.

CONCLUSIONS

-:-

Le métabolisme du fer chez l'homme apparaît comme l'un des principaux facteurs contribuant à l'équilibre de l'organisme. Parmi tous les minéraux nécessaires à la vie, le fer tient une place prépondérante. Nous avons vu sous combien d'aspects il s'intègre aux composés organiques que ce soit sous forme de chromoprotéides à fer hémique (hémoglobine, myoglobine, certains enzymes) ou à fer non hémique (sidérophylle, ferritine, fer musculaire et certains enzymes).

A la différence de l'adulte dont les besoins quotidiens en fer avoisinent 2 milligrammes, le nouveau-né n'a pas besoin en règle d'un apport exogène. Il a en réserve dès sa naissance de quoi assurer un bon fonctionnement métabolique. Seul celui-ci peut donc en cas de déficience être à l'origine de troubles. Par contre, il peut être nécessaire à la vie d'un prématuré, de donner jusqu'à 6 milligrammes quotidiens de fer alimentaire, une carence d'apport chez ce dernier pouvant entraîner des conséquences pathologiques.

L'anémie hypochrome du nourrisson découle naturellement soit d'un manque d'apport, soit d'un défaut du métabolisme. C'est la conséquence principale d'un défaut dans le cycle du fer à cet âge. Une surveillance at-

tentive de la numération sanguine s'impose au moindre doute, surtout chez le prématuré où elle doit même être systématique. La thérapeutique est le plus souvent des plus simples. Ce serait être négligent de pêcher ici par omission et d'ignorer l'existence d'une telle affection.

- : -

Vu :

Le Président :

Signé : JULIEN MARIE

Vu :

Le Doyen :

Signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : Jean ROCHE.

BIBLIOGRAPHIE

--

CASTEL (D)

Contribution à l'étude etiopathogénique de l'anémie hypochrome du nourrisson.
Thèse Paris 1961

DEBOUNE (M)

Essai sur l'anémie hypochrome du nourrisson.
Thèse Paris 1961

PASTEUR VALLERY-RADOT, HAMBURGER J., LHERMITE F.
Le sang.
Edit. Flammarion, 1954

COX et coll.

Iron deficiency anemia
Lancet II, page 998, 1959

Ph. DUVAL-ARNOULD

L'anémie ferriprive du nourrisson et son traitement par le fer injectable.
A propos de 32 observations.
Thèse de Paris 1959, 60 p. impr.

M. FRANKLIN, W.G. ROHSE, J. de la HUERGA
Chelate iron therapy
Journ. Am. Med. Assoc. CLXVI,
p. 1685-1693 5 avril 1958

H.W. JOSEPHS

Iron metabolism and hypochromic anemia of infancy.

Medicine XXXII p.125-213, mai 1953

Iron depletion as factor

Pediatrics XVIII, pages 959-978, déc. 1961.

W.K. SCHUBERT, M.E. LAHEY

Copper and protein depletion complicating anemia of infancy.

Pediatrics XXIV, pages 710-733 1959

I. DCHULMAN

Iron requirements in infancy

J.A.M.A. CLXXV, pages 118-123

14 janvier 1961

S. STERLIN, N. NEIDMANN et coll.

Le métabolisme du fer chez le nourrisson et le problème de l'anémie hypochrome "physiologique" de la première enfance. Essai de traitement martial. Réun. Ped. Est, 19 octobre 1960.

R.O. WALLENSTEIN

Intramuscular iron for treatment of iron deficiency anemia in infancy.

Journ. Ped. XLIX, pages 173-176

août 1959

C.W. WOODRUFF

Maternal factors in hypochromic anemia of infancy.

J.A.M.A. CLXII, page 659, 13 oct.1956

Multiple causes of iron deficiency in infants.

J.A.M.A. CLXVII, pages 715-720,

7 juin 1958

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-